جامعة حلب
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

الداء السكري وتشمع الكبد

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

رسالة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد الدكتور
عبد الكريم الأسعد

جامعة حلب
كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

الداء السكري وتشمع الكبد

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

رسالة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد الدكتور
عبد الكريم الأسعد

إشراف
الدكتور محمود ناصر
أستاذ مساعد في كلية الطب – قسم الأمراض الباطنة

جامعة حلب
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

الداء السكري وتشمع الكبد

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

رسالة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد الدكتور

عبد الكريم الأسعد

إشراف

الدكتور محمود ناصر

أستاذ مساعد في كلية الطب – قسم الأمراض الباطنة

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات نيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

من كلية الطب البشري في جامعة حلب

شهادة

أشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث قام به المرشح الدكتور عبد الكريم الأسعد طالب الدراسات العليا في قسم الأمراض الباطنة ، من كلية الطب

البشري في جامعة حلب تحت إشراف **الأستاذ المساعد الدكتور محمود ناصر** ، المدرس في كلية الطب بجامعة حلب ،

و أي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص .

المشرف على الرسالة

الأستاذ المساعد الدكتور محمود ناصر

تصريح

أصرح بأن هذا البحث :

الداء السكري وتشمع الكبد

لم يسبق أن قبل لأي شهادة و لا هو مقدم حالياً للحصول على شهادة أخرى .

المرشح

الدكتور عبد الكريم الأسعد

نوقشت هذه الدراسة بتاريخ   /   /2009م

وأجيزت

الدكتور	الدكتور	الأستاذ المساعد الدكتور محمود ناصر
		أستاذ في قسم الأمراض الباطنة
		كلية الطب ــ جامعة حلب
عضو	عضو	المشرف على الدراسة

كلمة شكر

نحمد الله أننا وصلنا إلى نهاية مرحلة هامة من حياتنا العلمية والمعرفية،وخدمة هذا الوطن العظيم وأبنائه.

ولا يسعني في هذا الموقف إلا أن أتوجه بأسمى آيات الإجلال والإكبار والتقدير والاحترام إلى أولئك الذين أمدونا من علمهم وخبرتهم ما ينير لنا دربنا.

وأخص بالشكر الجزيل:

الأستاذ المساعد الدكتور محمود ناصر

الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث، فله مني أسمى التقدير والاحترام.

د. عبد الكريم

الفهرس

فهرس الجداول

فهرس الأشكال

الدراسة النظرية

الباب الأول

الداء السكري

الداء السكري :

التعريــف : متلازمة سريرية تتصف بفرط سكر الدم ، والذي ينجم عن العوز النــسبي أو الكلي للأنسولين .

وهذا النقص في الأنسولين يؤثر في استقلاب السكريات والبروتين والشحوم .(11)

– إن الارتفاع المزمن لسكر الدم يترافق مع اضطراب على المدى الطويل وأذيــات فــي اعضاء الجسم المختلفة ، وبشكل خاص العينين ، الكليتين ، الأعصاب ، القلب والأوعيــة الدموية ، الكبد ، لذلك يعد الداء السكري مرضاً جهازياً .(1)

التشخيص :

معايير تشخيص الداء السكري مبسطة حسب الجدول التالي : (11)

	الطبيعي	اضطراب غلوكوز الدم الصيامي	اضطراب تحمل الغلوكوز	داء سكري
غلوكوز المصل الصيامي ملغ/دل	110>	≤110 وَ ≥126	–	126≤
بعد حمل غلوكوزي 2 ساعة ملغ/دل	140>	–	≤140 وَ ≥200	200≤
غلوكوز مصلي عشوائي ملغ/دل	–	–	–	مع أعراض 200≤

جدول رقم /1/ معايير تشخيص الداء السكري

أشكال الداء السكري وتصنيفه : [11]

1)- الداء السكري من الـــنمط الأول : DM Type I نـــسبته 5−10% مـــن مرضـــى السكري ويتصف بتخريب خلايا بيتا المفرزة للأنسولين مسبباً عوز الأنسولين ويقسم إلى :

أ) مناعي ذاتي : يترافق مع الزمر النسيجية $HLA\text{-}DR_3$ و/أو $HLA\text{-}DR_4$. يشاهد فيه أضداد ذاتية تخرب خلايا بيتا في جزر لانغرهانس .

ب) مجهول السبب : ولا تشاهد في هذا النمط الأضداد الذاتية السابقة الذكر .

2)- الداء السكري من النمط الثاني : DM Type II نـــسبته 90−95% مـــن مرضـــى السكري، وهناك أربعة عناصر أساسية تميز الفيزيولوجية الإمراضية لهذا المرض، وهي:

- مقاومة الأنسولين .
- سوء وظيفة خلايا بيتا .
- اضطراب إنتاج الغلوكوز الكبدي (HGP) .
- اضطراب الامتصاص المعوي للغلوكوز .

3)- السكري الحملي : يظهر ويشخص أثناء الحمل ، ويختفي بشكل تام بعد الحمل، وقـــد يبقى في بعض الحالات .

4)- الأنماط الأخرى للداء السكري : وتشكل 1−2% من مرضى السكري .

أ) السكري الكهلي ذو البداية الباكرة عند اليافعين MODY : ويظهر قبل سن 25 ســـنة، وينتقل بصفة وراثية سائدة، وسببه خلل وراثي في عمل الخلايا بيتا .

ب) الخلل الوراثي في عمل الأنسولين واضطراب فعاليته : وتنجم عـــن اضـــطراب فـــي جزيئة مستقبل الأنسولين ، أو شذوذات في نقل إشارات ما بعد المستقبل .

ج) اضطراب في الإفراز الخارجي للأنسولين : كما في تخريب البنكرياس الـــذي يـــؤدي لنقص الأنسولين، كما في التهاب البنكرياس المزمن أو سرطان البنكرياس .

د) الإفراز الزائد للهرمونات المعاكسة لفعل الأنسولين : وتنجم عن الإعـــتلالات الغديـــة الصماوية والأورام، وأهم هذه الهرمونات : (هرمون النمو ، الغلوكاغون ، الكـــورتيزول ، الكايتكول أمين).

هــ) الداء السكري المحرض دوائيا أو كيميائيا : بسبب تخرب خلايا بيتــا (الأنترفيــرون ألفا ، حمض النيكوتين ، الستيروئيدات السكرية) .

و) الداء السكري التالي للانتانات .

ز) الداء السكري المرافق للمتلازمات الوراثية : تناذر داون ، تناذر لورانس مون بيــدل ، تناذر وولفرام ، تناذر برادرويلي ، تناذر كلاينفلتر ، تناذر تيرنر الخ ..

- اختلاطات ومضاعفات الداء السكري : [11]

أ- **المضاعفات الحادة** : وتشمل :

1) الحماض الكيتوني السكري عند مرضى النمط الأول : يتظاهر بفرط سكر الدم أكثــر من 250 ملغ/دل، و PH <7.2، وانخفاض تركيز بيكربونات الــصوديوم أقــل مــن 15 ميلي مكافئ للتر، مع اضطراب شوارد الصوديوم والبوتاسيوم ، وارتفاع شــحوم الــدم، وظهور البيلة الكيتونية .

2) السبات مفرط التناضح عند مرضى النمط الثاني: وهو أكثر خطــورة مــن ســابقه ، ونسبة الوفاة الناجمة عنه تتجاوز 20-50% من المرضى . ويتظاهر أيضا بفــرط ســكر الدم أكثر من 6غ/لتر و PH <7.5وتغيب فيه البيلة الكيتونية .

3) نقص سكر الدم : ويحدث بسبب الجرعات العالية من الأنسولين ، أو خافضات الــسكر الفموية ، ويشاهد بشكل اكثر شيوعا" عند مرضى النمط الأول للداء السكري .

ب- **المضاعفات المزمنة** : وتشمل :

1) اعتلالات الأوعية الدقيقة على شكل :

أ- مضاعفات عينية /اعتلال شبكية - زرق - ساد/ .

ب- مضاعفات كلوية /انتان بولي - اعتلال كلية سكري - تنخر حليمي/

2) الاعتلالات العصبية : وتشمل :

أ- اعتلال الأعصاب العديد .

ب- اعتلال الأعصاب الودية .

ج- اعتلال الأعصاب الضموري .

3) اعتلالات الأوعية الكبيرة :

1) ارتفاع التوتر الشرياني .

2) قصور القلب ونقص التروية الاكليلية .

3) انسداد الأوعية الخثاري والغانغرين .

4) اعتلال أوعية الطرفين السفليين .

4) المضاعفات الجلدية :

أ- ضمور جلدي .

ب- انتانات فطرية .

ج- شواك أسود وهو دليل على المقاومة للأنسولين .

5) القدم السكرية : وتنجم عن المضاعفات العصبية والوعائية معا .

- طرق معالجة الداء السكري : [11]

- يعالج النمط الأول بالأنسولين حصرا وتتراوح الجرعة بين /0.15 – 1.5/ وحدة لكل كـغ مـن وزن الجسم .

وأهم الأشكال المتوفرة من الأنسولين ملخصة بالجدول التالي :

اسم المستحضر	ذروة التأثير بعد الحقن
– سريع الفعالية Lispro	2/1 – 2 ساعة
– قصير الأمد / نظامي /	2 – 6 ساعات
متوسط الأمد NPH	6 – 15 ساعة
طويل الأمد بطيء جدا Ultralent	8 – 30 ساعة
مختلط – قصير الأمد (70 + 30)	3 – 12 ساعة

جدول رقم /2/ أشكال الأنسولين ومدة التأثير

– يعالج النمط الثاني للداء السكري بخافضات السكر الفموية مع الأنسولين أو بدونه، وتهدف المعالجة إلى تحسين حساسية خلايا B للغلوكوز، وإفراز الأنسولين ومنع حدوث الاختلاطات طويلة الأمد، والتحكم بالامتصاص المعوي للغلوكوز ومعاكسة المقاومة المحيطية للأنسولين،

ويمكن تلخيص أشكال خافضات السكر الفموية بالجدول التالي :

اسم المجموعة	**آلية تأثيرها**	**مثال**
مركبات السلفونيل يوريا Sulphonyluria	تزيد افراز الأنسولين من خلايا B	Glyburide
مركبات البيغوانيدات Biguanides	تخفض امتصاص الغلوكوز المعوي والمقاومة المحيطية للأنسولين	Metformin
مثبطات ألفا غلوكوزيداز α-Glucosidase Inhibitors	تؤخر هضم السكريات وامتصاص الغلوكوز وتمنع حدوث فرط سكر الدم بعد الطعام	Acarbose
مركبات الثيازوليدين Thiazolidinediones	**تخفض المقاومة للأنسولين في المحيط وتزيد استهلاك الغلوكوز وتخفض اصطناع الغلوكوجين الكبدي**	Pioglitazone
مركبات الميغليتيناید Meglitinides	تزيد إفراز البنكرياس للأنسولين بشكل حاد	Repaglinide

جدول رقم /3/ يبين أشكال خافضات السكر الفموية مع آلية التأثير .

الأمراض الكبدية عند مريض الداء السكري : [13]

1– NAFLD داء الكبد التشحمي غير الكحولي :

وأهم مضاعفاته التشمع الكبدي، وسرطانة الخلية الكبدية . وتفيد الدراسات أن الداء السكري يرافق مرضى الـ NAFLD بنسبة 21-45%.

- فحسب دراسة chort لمرضى الـ NAFLD المشخصين بين عام 1979 – 1987م تبين أن التشمع موجود عند 25% من المرضى السكريين مقارنة مع 10.2% عند الأشخاص الذين ليس لديهم داء سكري .

2- التهاب الكبد المزمن CHC : C

وأهم مضاعفاته تشمع الكبد، وسرطانة الخلية الكبدية . وأوضحت الدراسات أن نسبة انتشار الداء السكري عند مرضى الـ CHC حوالي 50% مقارنة مع 9% عند الناس العاديين .

3- التشمع الكبدي :

وصف الترافق بين الداء السكري والتشمع الكبدي لأول مرة عام 1906م، وأطلق عليه الداء السكري كبدي المنشأ .

- عندما يتأكد حدوث التشمع الكبدي، فإن فرط سكر الدم يحدث عند أكثر من 20% من المرضى خلال 5 سنوات .

والآلية الإمراضية(الناجمة عن المقاومة للأنسولين والمحدثة بالتشمع) تكون متعددة العوامل ويتورط فيها كل من :

- فرط أنسولين الدم .
- المقاومة للأنسولين على مستوى الكبد والمحيط .
- نقص فعالية خلايا B .
- الخلل في ما بعد المستقبلات عند مستوى الخلايا العضلية الهيكلية .
- خلل في تركيب الغليكوجين .

4- سرطانة الخلية الكبدية : HCC

وتحدث بسبب التهاب الكبد المزمن B و C، والكحولية المزمنة، وداء الصباغ الدموي، و /NAFLD/ .

الباب الثانـي

– الكبد ودوره الحيوي .

– استقلاب الغلوكوز.

لمحة عن الكبد : [10]

يتشكل الكبد من خلايا كبدية 60% وبرانشيم وخلايا شبكية بطانية 30% ونـسيج ضـام 10% .

ويعتبر الكبد من أكبر أعضاء الجسم الداخلية ، وله دور مركزي في العديد من الحـدثيات الفيزيولوجية الأساسية بما فيها :

- استتباب الغلوكوز
- اصطناع البروتينات .
- اصطناع الشحوم .
- اصطناع الحموض الصفراوية وإفرازها .
- تخزين الفيتامينات (K , E , D , A , B_{12}) .
- إزالة السموم، وإطراح مجموعة واسعة من المركبات الداخلية والخارجية المنشأ.

– اختبارات الوظيفة الكبدية : [2]

1) ألبومين المصل : ويدل على قدرة الكبد على اصطناع البروتين على مدى أيـــام إلـــى أسابيع .
2) زمن البروثرومبين: ويدل على قدرة الكبد على اصطناع البروتين على مدى ساعات إلى أيام .
3) الفوسفاتاز القلوية ALP وغاما غلوتامين ترانس بيبتيداز gGT،وهما أنزيمات أكثـــر نوعية لإصابة الأقنية الصفراوية .
4) البليروبين المصلي: ويدل على الركودة الصفراوية واضطرابات الطرق الصفراوية .
5) ناقل أمين الأسبارتاز AST.
6) ناقل أمين الآلانين ALT : ويدلان على تنخرالخلية الكبدية .

الدور الحيوي للكبد : [6]

أ- استقلاب الكربوهيدرات ويتم بعدة طرق :

1) تكوين الغليكوجين من الغلوكوز، وتخزينه في الكبد عن طريق تفاعل فسفرة للغلوكوز بوجود أنزيم غلوكوكيناز، وأنزيم فوسفوغلوكوموتاز، وغلوكـــوز ثنـــائي الفوســـفات يوريدين UDPG .

2) تحليل الغليكوجين إلى غلوكــوز بواســطة أنــزيم فوســفوريلاز، وأنــزيم الكينــاز، والسيكلاز .

3) تكوين السكر من مواد غير سكرية .

4) تحويل السكر إلى حموض أمينية أو شحوم .

ب- استقلاب البروتينات : وأهم البروتينات المستقلبة :

- الألبومين .
- الترانسفيرين .
- الهابتوغلوبين .
- السيرولوبلازمين .
- α أنتي تريبسين .
- CRP .
- معظم بروتينات التخثر .
- كما يلعب الكبد دورا في نزع النيتروجين من الحموض الأمينية على شكل أمونيا .

ج- تركيب الأنزيمات المصلية : يشكل الكبد معملا" للعديد من الأنزيمات مثل : - gGT - AST - ALT - كولين أتسيراز .

د- استقلاب الأملاح الصفراوية : يركب الكبد الحموض الصفراوية مــن الكوليــسترول وتتحدالحموض الصفراوية مع الغليسين ، ثم مع الصوديوم أو البوتاسيوم لتشكل الأمــلاح الصفراوية .

هــ- استقلاب الفيتامينات : /B_{12} - A - D - E - K/ .

و- استقلاب الهرمونات : - الأنسولين - هرمون النمو - القشرانيات السكرية..الخ..

ز- استقلاب الأصبغة الصفراوية : وهــي النــواتج النهائيــة لاســتقلاب الهيموغلــوبين والميوغلوبين حيث تتحول نواتج الاستقلاب إلى بيللروبين حر ومرتبط ويوروبيلينوجين .

ح- استقلاب الأدوية وإزالة سميتها .

ط- إنتاج عوامل التخثر مثل Anti Thrombin III .

ي- استقلاب النحاس والحديد والعناصر الأخرى .

تشكل الغليكوجين في الكبد :

غلوكوز بوجود أنزيم غليكوكيناز ← غلوكوز 6 فوسفات ←بوجود أنزيم فوسفوغلوكوموتاز ← غلوكوز 1- فوسفات .

بوجود UDP ← UDP – Glucose الذي يرتبط مع الغليكوجين .

ويعطي الغليكوجين مع UDP –Glucose ← غليكوجين $((C_6H_{10}O_2)NH)$ + UDP .

تشكل الغلوكوز من الغليكوجين :

غليكوجين ← بوجود أنزيم الفوسفوريلاز ← غلوكوز – 1 – فوسفات وذلك بتأثير أنزيم الكيناز والسيكلاز و 5 AMP – COA_3 غلوكوز 1- فوسفات ← بوجود أنزيم الفوسفاتاز ← غلوكوز حر .

استقلاب الغلوكوز : [6]

يتم أستقلاب الغلوكوز بعدة طرق منها :

1) أكسدة كاملة بالطريق الهوائي: وهذه الطريقة تعطي الطاقة مع H_{20} و CO_2 .
2) تحلل السكر: وهي الطريق اللاهوائي : حيث يعطي الغلوكوز حمض البيروفيك، ثم حمض اللبن .
3) تكوين الغليكوجين .
4) تكوين الشحوم الثلاثية (ثلاثيات الغليسيريد) .
5) تركيب الحموض الأمينية .
6) تركيب حمض الغلوكورونيك .
7) تركيب الكحول .

الباب الثالث

التشمع الكبدي

تعريف التشمع : [2]

هو النتيجة النهائية وغير العكوسة للتندب التليفي، ولإعادة تجديد الخلايا الكبدية، واللـــذين يشكلان الاستجابتين الرئيستين من قبل الكبد على مجموعة متنوعة من الأذيات الالتهابيـــة والسمية والاستقلابية والاحتقانية طويلة الأمد ، حيث يستبدل البنـــاء الكبـــدي الفصيـــصي

السوي بحزم متقاطعة من النسيج الليفي، تحيط بعقيدات مشتقة من بؤر لإعادة توليد خلايا كبدية جديدة .

أسباب تشمع الكبد : [4]

1) التهاب الكبد المزمن ويتضمن التهاب الكبد الفيروسي B و C والتهاب الكبد المنـــاعي الذاتي .
2) الكحول .
3) التشمع الصفراوي البدئي والثانوي .
4) التهاب الأقنية الصفراوية المصلب .
5) داء الصباغ الدموي .
6) داء ويلسون .
7) عوز $\alpha1$ أنتي تريبسين .
8) التهاب الكبد الشحمي اللاكحولي .
9) الاحتقان الكبدي المزمن وقصور القلب الأيمن المزمن .
10) الأمراض الاستقلابية الوراثية مثل الغالاكتوزيميا .
11) مجهول السبب .

الأعراض والعلامات : [10]

1) قد يبقى التشمع الكبدي دون أعراض فترة طويلة من الزمن ومن الأعراض الـــشائعة في بداية المرض :
- المعص العضلي – فقدان الوزن – اضطراب النوم

- التعب العام – القهم والغثيان .

2) ومع تطور المرض: يظهر الألم البطني،الناجم عن شد الكبد المتضخم لمحفظة غليسون أو بسبب الحبن المتشكل داخل البريتوان، وتكون الضخامة الكبدية مجسوسة في 70% من الحالات .

3) نشاهد عند النساء: انقطاع طمث، وعند الرجال: نلاحظ فقد الشهوة الجنسية والعنانة والتثدي .

4) يحدث الاقياء الدموي بنسبة 15–25% من الحالات .

5) يشاهد الاحمرار الراحي، والعنكبوتات الوعائية فوق النصف السفلي من الجسم.

6) علامات نقص الفيتامينات: كالتهاب اللسان وتشقق الشفتين .

7) يلاحظ اليرقان في المراحل المتوسطة والنهائية للمرض .

8) في المراحل المتقدمة من المرض يلاحظ وجود :

- الحبن – انصباب الجنب .
- الوذمات المحيطية – الكدمات .

9) الاعتلال الدماغي والارتعاش والعته والسبات، تلحظ في المراحل الأخيرة للمرض دالة على حدوث القصور الكبدي الحاد ،أو النزف المعدي المعوي .

10) تشاهد الضخامة الطحالية في 35–50% من الحالات ، كما قد يلاحظ الدوران الوريدي السطحي على البطن والصدر، بسبب ارتفاع التوتر البابي .

11) مظاهر أخرى : تعجر الأصابع – تصبغات جلدية – حمامى راحية ...

- الموجودات المخبرية : [10]

1) فقر دم كبير الخلايا غالباً، وخاصة في التشمع الناجم عن الكحول، بسبب عوز حمض الفوليك، وكذلك بسبب فرط نشاط الطحال، وانحلال الدم، وفقد الدم من السبيل الهضمي.

2) انخفاض الصفيحات والكريات البيض .

3) تطاول زمن البروثرومبين P.T بسبب نقص عوامل التخثر المصنعة في الكبد.

4) البيللروبين، و AST و ALT و ALP ترتفع في المصل بسبب الأذية الخلوية الكبدية.

5) الألبومين في المصل ينخفض بينما يرتفع غاما غلوبيولين في التشمع المناعي الذاتي .

6) في التشمع الكحولي ترتفع الخمائر القلبية، وخاصة التروبونين I .

7) تخطيط القلب الكهربائي يظهر تطاول Q-T .

تصنيف التشمع الكبدي : [10]

أ) **التشمع المعاوض :**

– إن بقاء 10% من النسيج الكبدي سليماً يكفي ليعيش المريض حياة طبيعية ، لذلك لا تظهر علامات وأعراض التشمع بشكل صريح . وأهم الأعراض والعلامات الملاحظة في هذه المرحلة :

– تعب عام – نقص وزن – قهم – فقر دم

– اضطرابات غدية واستقلابية – ضعف جنسي .

ب) **التشمع غير المعاوض :**

وفي هذه المرحلة نجد انكسار المعاوضة، **وظهوراختلاطات تشمع الكبد ومنها :**

1) الحبن والوذمات .

2) النزف الهضمي العلوي من دوالي المري .

3) الاعتلال الدماغي الكبدي .

4) المتلازمة الكبدية الكلوية .

5) اليرقان .

6) الضمور العضلي ونقص الوزن .

7) سرطان الكبد .

8) خثار وريدي .

9) قصور الكبد.

10) اعتلال عضلة قلبية.

11) نقص مناعة بسبب تعطل خلايا كوبفر.

تشخيص التشمع الكبدي : [10]

1- من الأعراض السريرية : - ضخامة كبدية طحالية - تصبغات جلدية - ظهور الاختلاطات كالحبن، والنزف الهضمي، والدوران الجانبي في بعض الحلات .

2- الإيكوغرافي : يظهر عدم تجانس النسيج الكبدي مع ضخامة كبدية طحالية أو ضمور كبدي طحالي .

3- الدراسة المخبرية : حيث نعاير كلاً من الألبومين والبروثرومبين مع مقارنة الألبومين مع الغلوبيولين ونشاهد مخبرياً .

1) نقص الألبومين .

2) ارتفاع الغلوبيولين غاما .

3) الرحلان الكهربائي للبروتينات لدراسة نسبة الألبومين ALB/ الغلوبيولين GLO وتكون النسبة السوية 2، أما عند مرضى التشمع فتصبح النسبة تقريباً 1 .

4) أنزيمات الكبد ALT و AST تكون عادة قريبة من الطبيعي، أما ارتفاعها فيدل على فعالية التهابية مستمرة، أو وجود هجمة التهابية حادة على أرضية تشمع أو إزمان .

5) الفوسفاتاز القلوية تكون طبيعية أو مرتفعة قليلاً .

6) زمن البروثرومبين P.T يكون سوياً في التشمع المعاوض، بينما يتطاول عند حدوث انكسار المعاوضة وقصور الكبد .

4- الخزعة الكبدية : وهي مهمة في تشخيص تشمع الكبد المعاوض، أما في التشمع غير المعاوض فلا حاجة لها، لأن الأعراض والعلامات تكون مشخصة للمرض بشكل واضح .

5- يمكن دعم التشخيص بإجراء بعض الاستقصاءات الأخرى مثل :

- التنظير الهضمي العلوي لإظهار دوالي المري .
- الإيكودوبللر لدراسة الوريد الكبدي .
- الطبقي المحوري المبرمج ،والرنين المغناطيسي .
- معايرة α فيتوبروتين لتحري خباثات الكبد .

الإنذار : [10]

يمكن تحديد الإنذار عند مريض التشمع الكبدي اعتماداً على تصنيف تشايلدCHILD والموضح بالجدول التالي

	A	B	C
البيللروبين ملغ/دل	> 2.4 لايوجد يرقان	2.4 - 3	3<
الألبومين ملغ/دل	>3.5 لايوجد وذمات	3.5 - 2.8	2.8>
الحبن	غير موجود	تحت السيطرة	معند
الاعتلال الدماغي	غير موجود	G(2−1)	G(4−3)
زمن البروثرومبين (ثا>الشاهد)	1-4ثا	4 – 6 ثا	>6 ثا

حديثاً تم الاعتماد على تصنيف تشايلد المعدل حيث يحسب مجموع النقاط كما يلي :

- يأخذ المريض نقطة واحدة لكل معيار من A و نقطتان لكل معيار من B وثلاث نقاط لكل معيار من C.
- تجمع العلامات ثم تصنف كمايلي

1- درجة أولى G1(CHILD1) :6 علامات أو أقل.

2- درجة ثانية (CHILD2)G2 :7-9 علامات.

3- درجة ثالثة (CHILD3)G3 :أكثر من 9 علامات .

تأثير تشمع الكبد على الداء السكري : [6]

- يستقلب الكبد العديد من الهرمونات الستيروئيدية والببتيدية، كما يصنع البروتينات الرابطة لهرمونات البلازما واللازمة لعمل هذه الهرمونات ، وينتج الكبد هرمونات مثل [I G F - 1] Insulin Like growth factor يؤثر على هرمونات الغدد الصماء وإفرازاتها ، لذلك فإن أي اضطراب في اختبارات وظائف الكبد يسبب اضطراب وظائف الغدد الصماء ، لذلك نشاهد اضطرابات صماوية ذات منشأ كبدي .
- يعتبر الكبد المركز الرئيس لاستقلاب الأنسولين ،إذ يستقلب 60% من الأنسولين الذي يمر لأول مرة في الوريد البابي ، وبناء على ذلك يمكن تفسير اضطرابات استقلاب الغلوكوز في تشمع الكبد والتهابات الكبد المناعية والفيروسية .
- يترافق الداء السكري عند مرضى التشمع الكبدي أكثربمرتين من الأشخاص السويين، ولا يستطيع الأنسولين عند مرضى التشمع أن يحث العضلات الهيكلية والقلب والأنسجة الشحمية والكبد على قبط الغلوكوز مقارنة مع الشخص السليم ، مما يؤدي لعدم تحمل الغلوكوز .

ويحدث فرط إنتاج الغلوكوز عند مرضى التشمع الكبدي لعدة أسباب أهمها :

1- فشل إنتاج الأنسولين .

2- وجود مقاومة للأنسولين .

3- فرط إنتاج الغلوكاغون .

الدراسة العملية

1- هدف الدراسة .
2- طريقة الدراسة والعينات .
3- استمارة البحث .
4- النتائج والدراسات المقارنة .
5- الخلاصة .
6- التوصيات والمقترحات .

الباب الأول

أولا : هدف الدراسة :

دراسة العلاقة بين الداء السكري وتشمع الكبد ، وإلقاء الضوء على الاضطرابات الكبدية الحاصلة عند مريض الداء السكري من جهة، ودراسة سكر الدم عند مريض تشمع الكبد من جهة أخرى .

الباب الثاني

ثانياً : طريقة الدراسة والعينات :

جمعت عينات عشوائية لمرضى مصابين بالداء السكري بنمطيه الأول والثاني ومن الجنسين في مشفى حلب الجامعي ومشفى الكندي التعليمي بحلب في قسم الأمراض الباطنة، وتمت معايرة سكر الدم لديهم، ومعرفة طريقة العلاج، وضبط سكر الدم لديهم عن طريق معايرة سكرالدم في البول ومعايرة الخضاب الغلوكوزيHbAc* ، وإجراء اختبارات لوظائف الكبد PT – AST – ALT البللوربين،رحلان البروتينات الكهربائي.وذلك لتشخيص وجود قصور كبدي أو تشمع كبدي لدى مرضى العينة المدروسة، والبالغ عددهم 100 مريض .

بينما تمت دراسة عينة أخرى عشوائية، تضم 54 مريضاً مصاباً بتشمع كبدي غير معاوض، ومشخص بالتحاليل المخبرية، وإيكو البطن، والأعراض السريرية، ورحلان البروتين الكهربائي،وتمت معايرة سكر الدم لدى هذه العينة من المرضى لتأكيد وجود داء سكري وتحديد نوعه، من أجل دراسة ارتباط الداء السكري بتشمع الكبد في هذه الدراسة .

– قسمت العينات المدروسة إلى فئات، طول كل فئة 10 سنوات، وتراوحت الأعمار بين 10–90 سنة، خلال العامين (2007 – 2008) م .

*HbAc:هوالهيموغلوبين المرتبط بالغلوكوز وله علاقة بعمر الهيموغلوبين (120يوم) ويعطي فكرةعن ضبط السكر خلال الأسابيع (10–16) الماضية،وقيمته الطبيعية (4%–6%)،فإذا ارتفعت قيمته عن 7% فهذا يدل على عدم ضبط السكر.

الباب الثالث

استمارة البحث

تم في هذا البحث تحديد نمطين لاستمارة البحث، إحداهما خاصة بمرضى الداء السكري والأخرى خاصة بمرضى التشمع الكبدي .

استمارة مريض الداء السكري

جامعة حلب

مشفى حلب الجامعي الرقم المتسلسل :

قسم الأمراض الباطنة رقم الإضبارة :

الهوية الشخصية :

الاسم : العمر : الجنس :

المهنة : السكن : الحالة الاجتماعية :

الداء السكري : Type I : Type II :

- العلاج : أنسولين : خافض سكر فموي :

علاج منتظم : علاج غير منتظم :

- هل توجد علامات قصور خلية كبدية : نعم لا

- الموجودات المخبرية : ALT : AST :

سكر الدم الصباحي : ALP : البيللروبين :

PT : INR :

رحلان البروتين : بروتين كلي : ألبومين :

النتيجة : مريض السكري :

1- لديه علامات تشمع كبدي : التاريخ:

2- لا توجد لديه علامات تشمع كبدي :

استمارة مريض مصاب بتشمع الكبد

مشفى حلب الجامعي الرقم المتسلسل :

قسم الأمراض الباطنة رقم الإضبارة :

الهوية الشخصية :

الاسم : العمر : الجنس :

المهنة : السكن : الحالة الاجتماعية :

المريض مشخص لديه تشمع كبدي غير معاوض

الموجودات المخبرية :

ALT : AST : ALP :

البيللروبين : PT : INR :

رحلان البروتين :

سكر الدم الصباحي :

إيكو البطن :

النتيجة : مريض التشمع الكبدي : لديه داء سكري : ونوعه

ليس لديه داء سكري .

التاريخ:

الباب الرابع

النتائج والمناقشة والدراسات المقارنة

القسم الأول: تمت دراسة 100 مريض مصاب بالداء السكري، حيث قسمت العينة المدروسة إلى فئات طول كل فئة 10 سنوات، وحدد تكرار الذكور والإناث والنسبة المئوية لكل منهم، مع تحديد نمط الداء السكري حسب الفئات العمرية والنسبة المئوية لكل منها ،كما تم تحديد عدد المعالجين بالأنسولين وخافضات السكر الفموية، وعدد المرضى

مضبوطي العلاج، وكذلك تحديد نسبة ارتفاع كل من ALT و AST و ALP والبلليروبين، وكذلك نسبة انخفاض ألبومين المصل وتطاول زمن البروثرومبين، وكذلك نسبة المصابين بضخامة كبدية، ونسبة المرضى المصابين بالتشمع الكبدي المرافق للداء السكري في العينة المدروسة .

أ- تم تشخيص الداء السكري في العينة المدروسة باعتماد حدوث المرض عند كل مريض لديه سكر دم أكثر من 126 ملغ/دل في الصيام، وأكثر من 220 ملغ/دل بعد ساعتين من تناول الطعام .[11]

ب- اعتمدت القيم المخبرية السوية لاختبارات وظائف الكبد كالآتي: [10]

البيللروبين :

- المقترن (0.1 – 0.4 ملغ/دل) .
- غير المقترن (0.2 – 0.7 ملغ/دل)

الألبومين : 3.5 – 5.5 غ/دل .

الفوسفاتاز القلوية ALP : 20 – 220 وحدة/لتر

AST : 5 – 45 وحدة/لتر

ALT : 5 – 45 وحدة/لتر

PT زمن البروثرومبين : 11 – 14 ثا – INR : 1 – 1.4

واعتبر PT متطاولا إذا كان >16 ثا

و INR > 1.4

عدد مرضى العينة المصابين بالداء السكري و توزيعهم:

يبين الجدول رقم /4/ عدد الذكور والإناث المصابين بالسكري والنسبة المئوية لهم .

الفئة العمرية	تكرار الذكور	تكرار الإناث	النسبة المئوية للذكور	النسبة المئوية للإناث
10–20 سنة	1	1	%1	%1

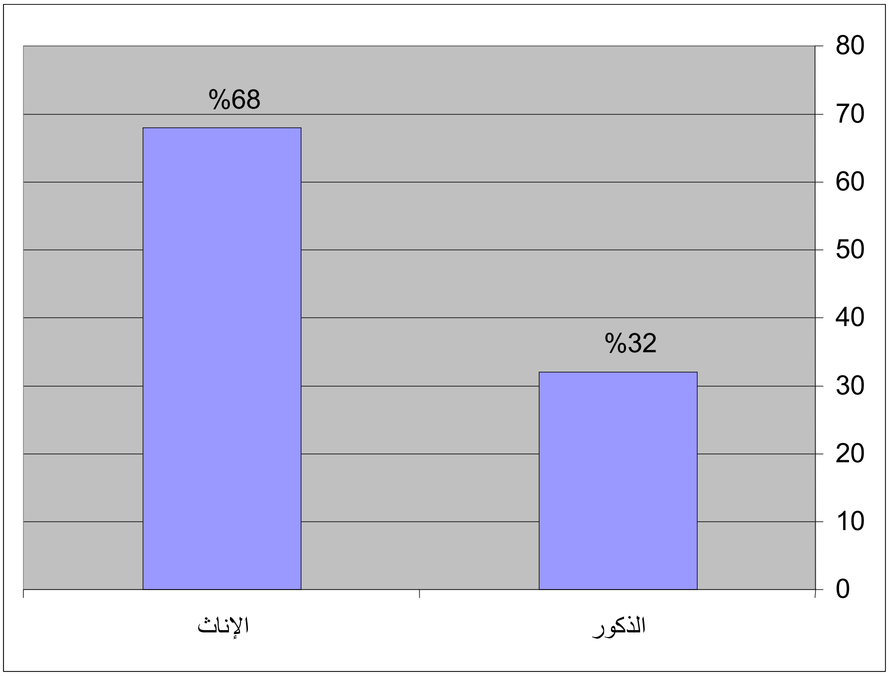
20–30 سنة	2	3	%2	%3
30–40 سنة	1	1	%1	%1
40–50 سنة	7	9	%7	%9
50–60 سنة	4	24	%4	%24
60–70 سنة	9	15	%9	%15
70–80 سنة	6	10	%6	%10
80–90 سنة	2	5	%2	%5
العـــــدد الكلــــــي والنسبة المئوية	32	68	%32	%68

متوسط أعمار الذكور : 61.11 سنة

متوسط أعمار الإناث : 58.33 سنة

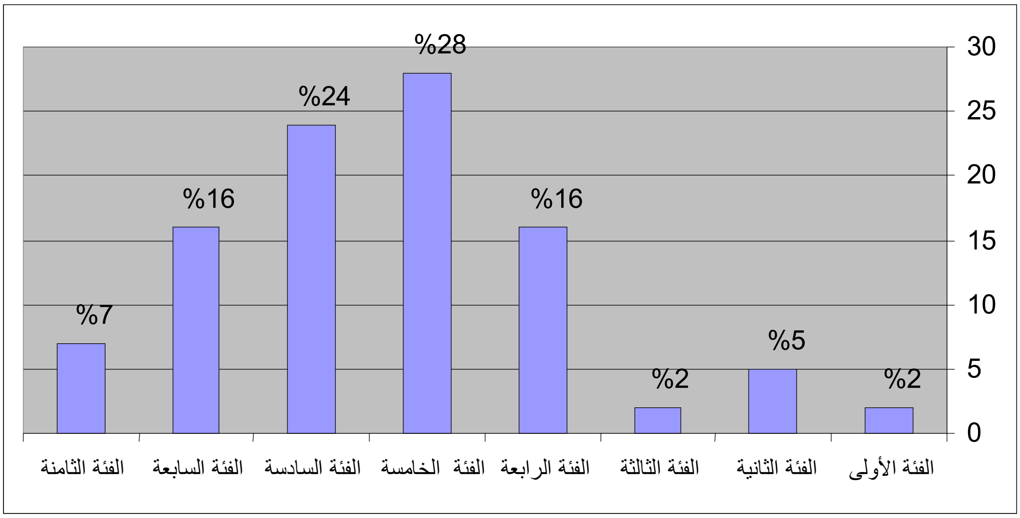
– نلاحظ أن النسبة الأكبر من الذكور تتركز في الفئة السادسة، بينما تتركز النسبة الأكبر من الإناث في الفئة الخامسة .

توزع مرضى العينة حسب الجنس:



شكل رقم /1/ يبين توزع مرضى الدراسة حسب الجنس .

توزع مرضى العينة حسب الفئات العمرية:



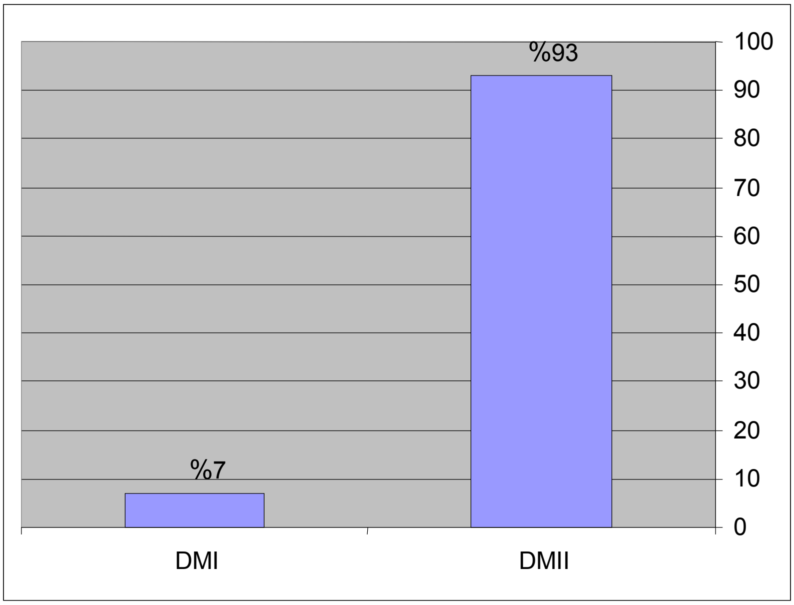
شكل رقم /2/ يبين توزع مرضى العينة حسب الفئات العمرية .

نوع الداء السكري

يبين الجدول رقم /5/ يبين توزع المرضى حسب نوع الداء السكري :

طول الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	D.M Type I	D.M Type II
10–20 سنة	2	2	0
20–30	5	3	2
30–40	2	1	1
40–50	16	1	15
50–60	28	0	28
60–70	24	0	24
70–80	16	0	16
80–90	7	0	7
المجموع	100	7	93
النسبة المئوية		%7	%93

– نلاحظ من الجدول أن النسبة العظمى من مرضى السكري من النمط الأول تتركز في الفئة الثانية ، بينما تتركز النسبة العظمى لمرضى السكري من النمط الثاني في الفئة الخامسة .



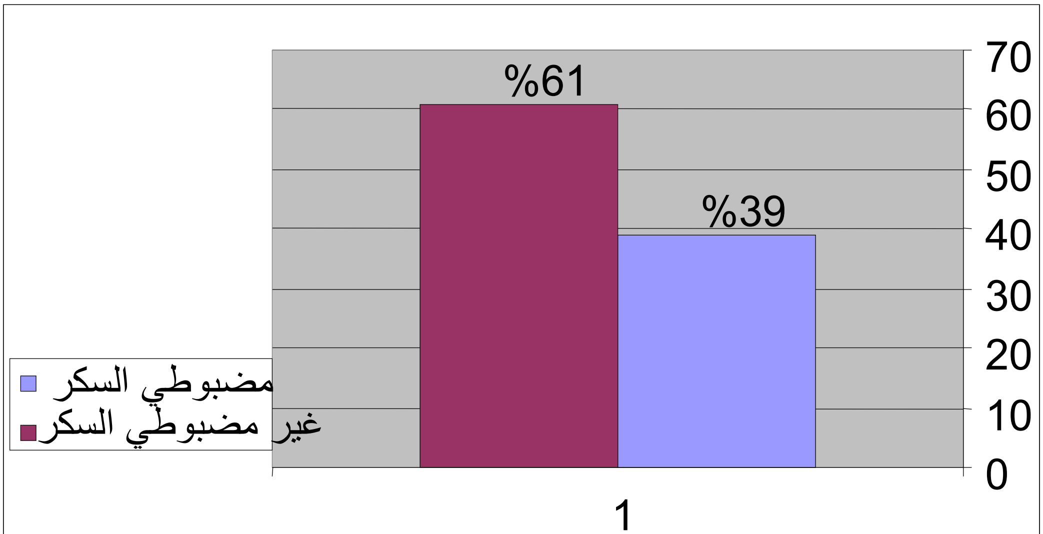
شكل رقم /3/ يبين توزع مرضى العينة حسب نوع الداء السكري .

ضبط الداء السكري

يبين الجدول رقم /6/ يبين نسبة المرضى السكريين المضبوطي العلاج بالاعتماد على معايرة الخضاب الغلوكوزي ومعايرة السكر في البول.

الفئة	عدد مرضى الفئة	عدد المرضى مضبوطي السكر	عدد المرضى غير مضبوطي السكر
10−20 سنة	2	2	0
20−30 سنة	5	4	1
30−40 سنة	2	1	1
40−50 سنة	16	8	8
50−60 سنة	28	10	18
60−70 سنة	24	8	16
70−80 سنة	16	5	11
80−90 سنة	7	1	6
المجموع	100	39	61
النسبة المئوية		%39	%61

نلاحظ من الجدول السابق أن أعلى نسبة لضبط السكرعند المصابين بالسكري تتركز في الفئةالخامسة.



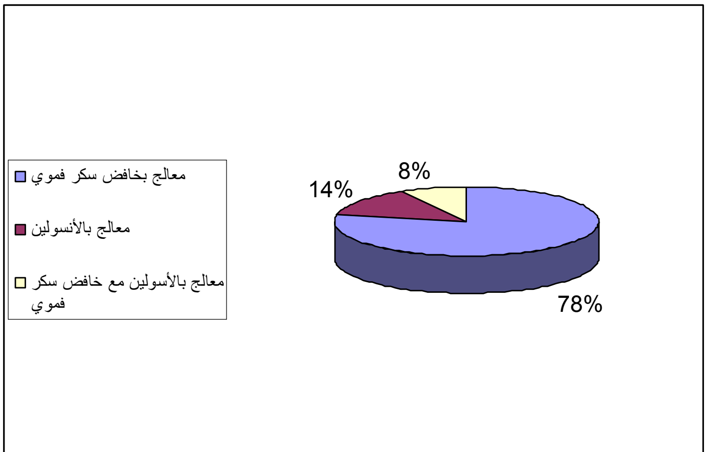
شكل رقم /4/ يبين توزيع مرضى العينة بين داء سكري مضبوط وغير مضبوط .
ونشاهد أن نسبة المرضى غير المضبوطي السكر عالية مقارنة مع مضبوطي السكر .

طرق علاج السكري لدى مرضى العينة المدروسة

يبين الجدول رقم /7/ يبين نسبة المرضى المعالجين بالأنسولين أو خافضات السكر الفموية أو الاثنين معاً

الفئة	عدد المعالجين بالأنسولين	عدد المعالجين بخافض سكر فموي	عدد المعالجين بالأنسولين وخافض سكر فموي
10-20 سنة	2	0	0
20-30 سنة	3	2	0
30-40 سنة	0	0	2
40-50 سنة	3	13	0
50-60 سنة	2	22	4
60-70 سنة	2	20	2
70-80 سنة	2	14	0
80-90 سنة	0	7	0
المجموع	14	78	8
النسبة المئوية	%14	%78	%8

- نلاحظ من الجدول السابق أن أعلى نسبة للمرضى المعالجين بخافض سكر فموي تتركز في الفئة الخامسة، بينما تكون بالنسبة للمعالجين بالأنسولين في الفئة الثانية والرابعة، . أما المعالجين بالأنسولين مع خافض سكر فموي فهي تتركز في الفئة الخامسة أيضا . ويمكن تمثيل ذلك بيانياً بالشكل التالي :



شكل رقم /5/ يبين النسبة المئوية لمرضى السكري حسب نوع العلاج .

نسبة ارتفاع AST لدى مرضى العينة

يبين الجدول رقم /8/ يبين نسبة ارتفاع AST في العينة المدروسة

الفئة	عدد مرضى الفئة	AST↑	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
20−10	2	0	%0
30−20	5	0	%0
40−30	2	0	%0
50−40	16	2	%12.5
60−50	28	3	%10.7
70−60	24	3	%12.5
80−70	16	1	%6
90−80	7	1	%14
المجموع	100	10	
النسبة المئوية		%10	

Aspartate Amino Transferase AST

يتوضع هذا الأنزيم في الكلية والكبد والقلب والعضلات المخططة، ويدل ارتفاعه على أذية الخلية الكبدية والعضلات المخططة .

- حسب الدراسة تدل النتائج على أن نسبة ارتفاع AST كانت لدى 10 مرضى فقط من أصل 100 مريض عينة الدراسة .

وكانت النسبة الأعلى لارتفاع AST في الفئة الثامنة ثم في الفئتين الرابعة والسادسة معاً .

نسبة ارتفاع ALT في العينة المدروسة

يتوضع أنزيم ALT بشكل كبير في الكبد وبشكل أقل في العـضلات المخططـة والقلـب ويشير ارتفاعه إلى أذية الخلية الكبدية .

يبين الجدول رقم /9/ يبين نسبة ارتفاع ALT في العينة المدروسة .

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	ALT ↑	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
20−10	2	0	%0
30−20	5	0	%0
40−30	2	0	%0
50−40	16	2	%12.5
60−50	28	5	%17.8
70−60	24	2	%8.3
80−70	16	2	%12.5
90−80	7	0	%0
المجموع	100	11	
النسبة المئوية		%11	

تشير الدراسة إلى أنه من أصل 100 مريض DM يوجـد 11 فقـط لديـه ALT ↑ أي 11% وتتركز أعلى نسبة لارتفاع ALT في الفئة الخامسة .

نسبة ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ALP في العينة المدروسة

تتواجد الـــ ALP بتراكيز عالية في الكبد والعظام والكلية والبنكرياس .

يبين الجدول رقم /10/ يبين نسبة ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ALP في العينة المدروسة.

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	ALP ↑	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
20−10	2	0	%0
30−20	5	1	%20
40−30	2	1	%50
50−40	16	4	%25
60−50	28	10	%35.7
70−60	24	9	% 37.5
80−70	16	5	%31.25
90−80	7	3	%42.8
المجموع	100	33	
النسبة المئوية		%33	

تشير الدراسة إلى أن ثلث المرضى 33% تقريباً لديهم ارتفاع في الـــ ALP ،

وتتوضع أعلى نسبة مئوية لارتفاع ALP في الفئة الثالثة، و لكن بما أن عــدد المرضـــى في هذه الفئة قليل فلا يمكن أخذه بعين الاعتبار، لذلك تم اعتبار أعلى نسبة مئوية في الفئة الثامنة .

ملاحظة : إن عدد المرضى القليل في الفئة لا يسمح بتحديد نسب مئوية في الفئة .

دراسة نسبة انخفاض الألبومين

يبين الجدول رقم /11/ يبين نسبة انخفاض ألبومين المصل في العينة المدروسة .

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	الألبومين المصلي	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
20−10	2	0	%0
30−20	5	1	%20
40−30	2	1	%50
50−40	16	5	%31.25
60−50	28	11	%39.28
70−60	24	10	%41.66
80−70	16	3	%18.75
90−80	7	1	%14.28
المجموع	100	32	
النسبة المئوية		%32	

يبين لنا الجدول أنه من أصل 100 مريض يوجد 32 مريضاً سكرياً لديهم انخفاض ألبومين في المصل، وذلك باعتبار ألبومين المصل منخفضاً عندما يكون أقل من 3غ/د.ل، وتتركز أعلى نسبة مئوية لانخفاض الألبومين في الفئة السادسة .

دراسة نسبة تطاول زمن البروثرومبين PT

يبين الجدول رقم /12/ يبين نسبة تطاول زمن البروثرومبين في العينة المدروسة .

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	PT ↑	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
20−10	2	0	%0
30−20	5	1	%20
40−30	2	0	%0
50−40	16	2	%12.5
60−50	28	3	%10.7
70−60	24	1	%4.6
80−70	16	1	%6.25
90−80	7	1	%14.28
المجموع	100	9	
النسبة المئوية		%9	

نلاحظ من الجدول أنه فقط 9% من المرضى لديهم تطـــاول P.T، وذلـــك باعتبـــار P.T متطاولاً إذا كان أكثر من 16 ثانية و INR > 1.4 .

وتركزت أعلى نسبة لتطاول P.T في العينة المدروسة في الفئة الثامنة .

ملاحظة : تم تجنب المرضى الذين يتناولون أدوية تطيل زمن البروثرومبين .

دراسة نسبة ارتفاع البليروبين الكلي

يبين الجدول رقم /13/ يبين نسبة ارتفاع البلليروبين الكلي في العينة المدروسة .

الفئة	عدد مرضى الفئة	عدد المرضى مضبوطي السكر	عدد المرضى غير مضبوطي السكر
20−10	2	0	%0
30−20	5	1	%20
40−30	2	0	%0
50−40	16	0	%0
60−50	28	5	%17.85
70−60	24	3	%12.5
80−70	16	2	%12.5
90−80	7	1	%14.28
المجموع	100	12	
النسبة المئوية		%12	

تشير الدراسة إلى أن 12 مريضاً من أصل 100 مريض سكري لديهم ارتفاع في البيلليروبين الكلي، على اعتبار النسبة مرتفعة عندما يكون البيللروبين الكلي أكثر من 1.2ملغ/د.ل وكانت أعلى نسبة لارتفاع البلليروبين متمركزة في الفئة الخامسة .

دراسة نسبة المصابين بضخامة كبدية لدى مرضى داء السكري

يبين الجدول رقم /14/ يبين نسبة المصابين بضخامة كبدية في العينة المدروسة .

الفئة	عدد مرضى الفئة	عدد المرضى المصابين بضخامة كبدية	عدد المرضى غير المصابين بضخامة كبدية

20−10	2	0	%0
30−20	5	1	%20
40−30	2	1	%50
50−40	16	4	%25
60−50	28	9	%32.14
70−60	24	11	%45.83
80−70	16	6	%37.50
90−80	7	4	%57.14
المجموع	100	36	
النسبة المئوية		%36	

يبين الجدول أن المصابين بالداء السكري ولديهم ضخامة كبدية يشكلون 36 مريضاً من أصل 100 مريض، وأعلى نسبة تركزت في الفئة الثامنة .

نسبة المصابين بتشمع كبد مرافق للداء السكري

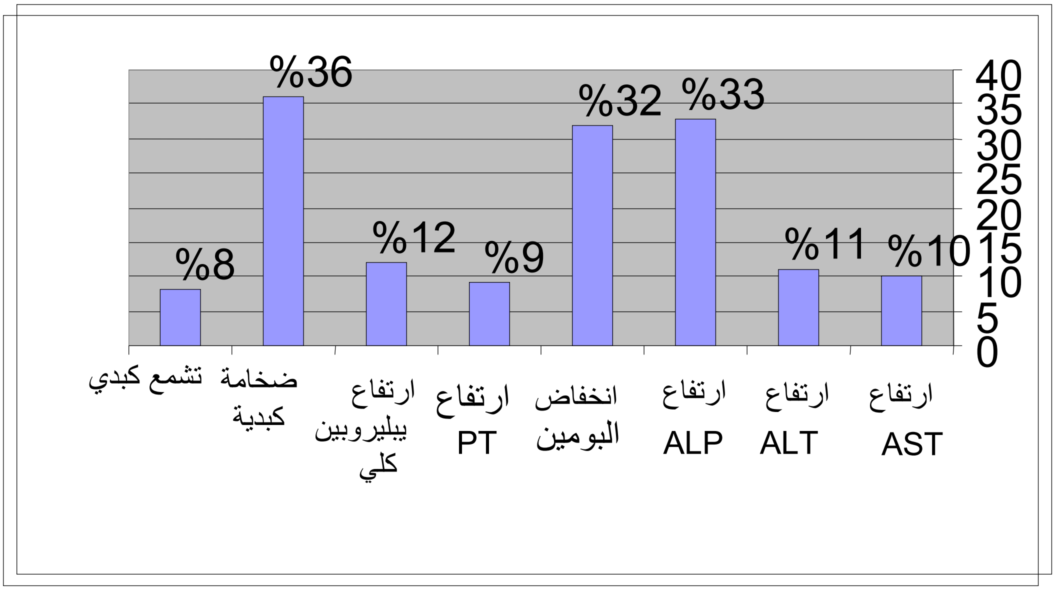
يبين الجدول رقم /15/ يبين عدد المصابين بتشمع الكبد في العينة المدروسة من مرضى الداء السكري.

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	عدد المصابين بالتشمع الكبدي	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
20−10	2	0	%0
30−20	5	0	%0
40−30	2	0	%0
50−40	16	1	%6.25
60−50	28	4	%14.28
70−60	24	2	%8.3

80−70	16	1	%6.25
90−80	7	0	%0
المجموع	100	8	
النسبة المئوية		%8	

من الجدول نلاحظ أنه من أصل 100 مريض سكري يوجد فقط 8 مرضى لديهم تشمع كبدي ، أي 8%. وأعلى نسبة تركزت في الفئة الخامسة، علماً أن جميع مرضى التشمع لديهم Anti HCV+ ، ومشخص لديهم التشمع الكبدي في مرحلة انكسار المعاوضة، حيث شوهد لدى المرضى المصابين بالتشمع الكبدي حبن أو دوالي مري .

دراسة النسب المئوية لاضطراب اختبارات وظائف الكبد عند مرضى السكري



شكل رقم /6/ يبين النسبة المئوية لاضطراب اختبارات وظائف الكبد عند مرضى الــداء السكري في العينة المدروسة .

القسم الثاني : تمت دراسة عينة من مرضى التشمع الكبدي الــذين شــخص لــديهم المرض في مرحلة انكسار المعاوضة، حيث شوهد لديهم دوالي مري مع حبن . وضــمت العينة /54/ مريضاً تم تقسيمهم إلى فئات عمرية، كل فئة عشر سنوات من أجــل دراســة اضطراب سكر الدم لديهم، وقد اعتمد لتشخيص سكر الدم لدى المرضى على قياس ســكر الدم الصباحي وبعد الطعام بساعتين، كما تم تحديد سبب التشمع الكبدي لدى أفراد العينــة المدروسة .

توزع مرضى العينة حسب الفئة العمرية والجنس :

يبين الجدول رقم /16/ يبين توزع مرضى العينة حسب الفئة العمرية والنسبة المئوية لكل من الذكور والإناث .

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	تكرار الذكور	تكرار الإناث

30−20	2	0	2
40−30	4	1	3
50−40	14	6	8
60−50	19	8	11
70−60	14	5	9
80−70	1	1	0
المجموع	54	21	33
النسبة المئوية		%38.89	%61.11

* متوسط أعمار الذكور : 54.37 سنة   * متوسط أعمار الإناث : 52.73 سنة

نلاحظ من الجدول أن نسبة الذكور أدنى من الإناث في العينة وتتركز أعلى نسبة للـــذكور والإناث في الفئة الرابعة .

ملاحظة : تم استبعاد الفئات ذات العدد القليل من المرضى لأن قلة العدد في الفئة لا تسمح بتحديد نسبة مئوية.

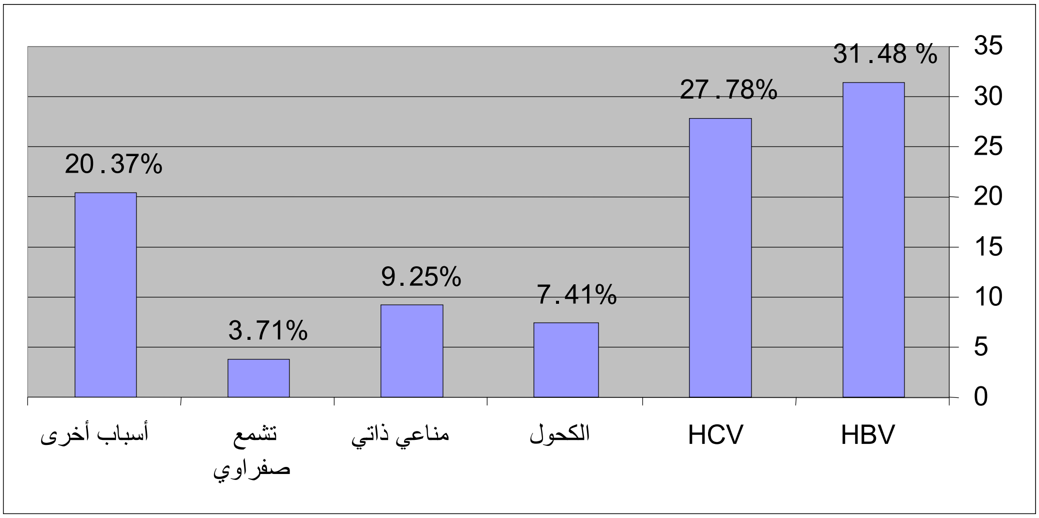
دراسة النسبة المئوية لأسباب التشمع الكبدي

يبين الجدول رقم /17/ يبين توزع مرضى التشمع الكبدي حسب العامل المسبب والنسبة المئوية لكل عامل مسبب :

العامل المسبب	عدد مرضى التشمع الكبدي	النسبة المئوية من العينة
التهاب الكبد B	17	%31.48
التهاب الكبد C	15	%27.78
الكحول	4	%7.41
التهاب الكبد المناعي	5	%9.25
التشمع الصفراوي	2	%3.71

أسباب أخرى مجهولة	11	%20.37
المجموع	54	%100

تشير البيانات في الجدول السابق مرض التشمع الناجم عن التهاب الكبد B أعلى من التشمع الناجم عن التهاب الكبد C ونسبة مرضى التشمع الصفراوي هي الأدنى .



شكل رقم /7/ يبين أسباب تشمع الكبد عند المرضى والنسبة المئوية لكل عامل مسبب .

ترافق الداء السكري مع تشمع الكبد لدى مرضى العينة

يبين الجدول رقم /18/ يبين عدد المرضى المصابين بالداء السكري عند مرضى التشمع الكبدي في العينة المدروسة .

الفئة العمرية	عدد مرضى الفئة	عدد المصابين بالداء السكري	النسبة المئوية للفئة ذاتها
30−20	2	0	%0
40−30	4	1	%25
50−40	14	4	%28.57
60−50	19	7	%36.84

70-60	14	5	%35.71
80-70	1	0	%0
المجموع	54	17	
النسبة المئوية		%31.48	

يبين الجدول أنه من أصل 54 مريض تشمع كبدي يوجد 17 مريضاً لديه داء سكري مرافق لتشمع الكبد، أي بنسبة 31.48% ، وتتركز أعلى نسبة للإصابة في الفئة الرابعة ثم الخامسة .

نسبة المرضى السكريين حسب نوع التشمع

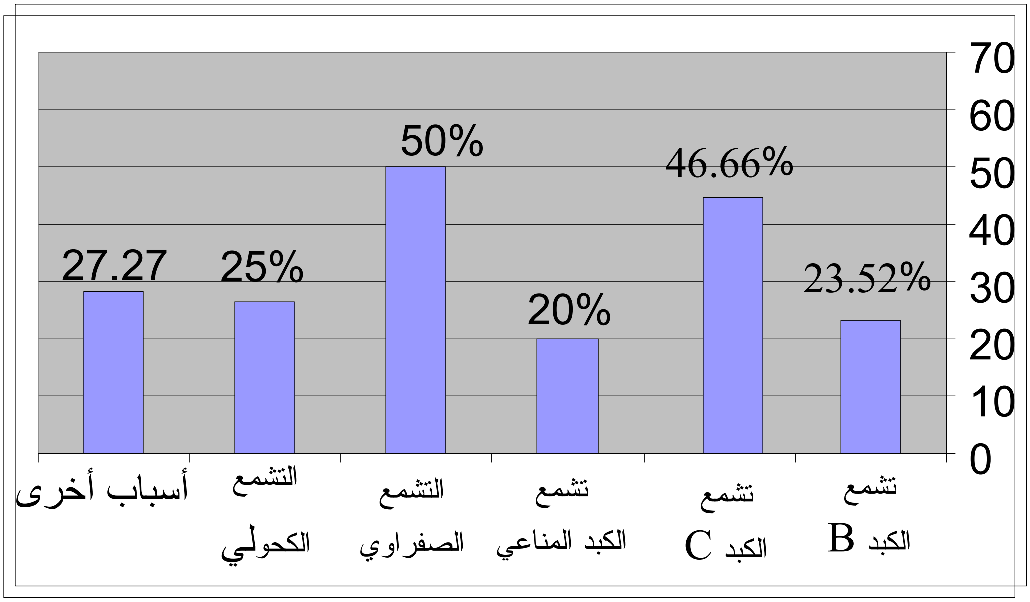
يبين جدول رقم /19/ يبين نسبة المرضى السكريين في العينة المدروسة حسب العامل المسبب للتشمع الكبدي .

العامل المسبب	عدد مرضى التشمع الكبدي	عدد المرضى المصابين بالسكري	النسبة المئوية من الفئة ذاتها
تشمع كبدي ناجم عن التهاب الكبد B	17	4	%23.52
تشمع كبدي ناجم عن التهاب الكبد C	15	7	%46.66
تشمع الكبد المناعي	5	1	%20
تشمع الكبد الكحولي	4	1	%25
تشمع الكبد الصفراوي	2	1	%50

أسباب أخرى	11	3	%27.27
المجموع	54	17	

يدل الجدول على أن أعلى نسبة للإصابة بالداء السكري عند مرضى التشمع، ترافق التشمع الناجم عن التهاب الكبد C .

ملاحظة: تم استبعاد فئة تشمع الكبد الصفراوي لقلة عدد المرضى، حيث أن عدد المرضى القليل لا يسمح بتحديد نسب مئوية.



شكل رقم /8/ يبين النسبة المئوية لترافق الداء السكري عند مرضى التشمع الكبدي حسب العامل المسبب

الدراسات المقارنة

القسم الأول

نتائج اختبارات وظائف الكبد عند مرضى السكري

يبين الجدول رقم /20/ النسبة المئوية لنتائج الاختبارات عند مرضى السكري الدراسات المقارنة :

مصدر الدراسة	عدد المرضى ونوع الداء السكري	AST↑	ALT↑	ALP↑	↑ البيليروبين
1984 salmela [6]	DMI 57 DMII 118	%3.5 %5.1	%5.3 %22.9	%5.3 %5.1	%21.1 %10.2
1985 Foster [6]	DMI 34 DMII 26	%3.3	%10	%18.3	%10
1990 Orelli [6]	411 50% معالج بالأنسولين	%6.4	%8.3	لم تتم المعايرة	لم تتم المعايرة
د. عرنوس مشفى حلب الجامعي 1999م[14]	DMI 13 DMII 110	%26.82	%22.76	%47.96	%12.19

دراستنا 2008م مشفى حلب الجامعي	DMI 7 DMII 93	%10	%11	%33	%12

– في دراسة *salmela*[/6 .ص 1716/] نجد أن مرضى السكري لديهم نسبة ارتفاع AST و ALP أقل من النسبة في دراستنا بينما تكون نسبة ارتفاع ALT والبيللروبين أكثر من دراستنا .

– في دراسة *Foster* [/6.ص 1717–1718/] نجد أن نسبة ارتفاع البيللروبين و ALT متقاربة مع دراستنا بينما تقل نسبة ارتفاع AST و ALP بشكل كبير عن دراستنا .

– في دراسة *Orelli* [/6.ص 10–51/] نجد أن ارتفاع نسبة ALT و AST أقل نوعا ما من نسبتهما في دراستنا .

– في دراسة د. عرنوس 1999م[/14/] نجد أن ارتفاع نسبة AST و ALT و ALP أكبر بكثير من دراستنا، بينما يكون ارتفاع البلليروبين متقارباً جداً .

– نلاحظ من معظم الدراسات أن نسبة ارتفاع ALP هي الأعلى بين أنزيمات الكبد .

– في دراسة عام 1997م Meltzer AA Everharts JE[/7/]

تمت على 2999 مريض (ذكر و أنثى) وبأعمار ما بين 20–74 سنة تبين أن نسبة ارتفاع ALT المصل عند 6% من الذكور السكريين مقارنة مع 2% من الإناث السكريات .

مقارنة نسب انخفاض الألبومين مع الدراسات المقارنة

الجدول رقم /21/ يبين مقارنة النسبة المئوية لانخفاض الألبومين

مصدر الدراسة	عدد المرضى الكلي	عدد المرضى الذين لديهم انخفاض ألبومين	النسبة المئوية
دراسة د. عرنوس 1999م[/14/]	123	38	%30.89
دراستنا 2008م مشفى	100	32	%32

حلب الجامعي			

نلاحظ أن النسبة المئوية لانخفاض الألبومين متقاربة في كلا الدراستين .

مقارنة نسب الضخامة الكبدية

يبين الجدول رقم /22/ مقارنة النسبة المئوية لضخامة الكبد عند المرضى السكريين .

مصدر الدراسة	عدد المرضى الدراسة	عدد المرضى بضخامة كبدية	النسبة المئوية
[6] Foster 1982	60 مريض	14	%23.3
د. عرنوس مشفى حلب الجامعي 1999م[14]	123	53	%43.08
دراستنا 2008م مشفى حلب الجامعي	100	36	%36

نلاحظ أن ضخامة الكبد عند مرضى الداء السكري هي الأعلى نسبة في دراسة د. عرنوس ثم في دراستنا .

مقارنة نسب تطاول زمن البروثرومبين P.T

الجدول رقم /23/ مقارنة النسبة المئوية لتطاول P.T .

مصدر الدراسة	النسبة المئوية لتطاول زمن البروثروبين
د. عرنوس مشفى حلب الجامعي 1999م[14]	%9.75
دراستنا مشفى حلب الجامعي	%9

نلاحظ تقارب النسبة بين الدراستين .

مقارنة نسب ترافق التشمع الكبدي مع الداء السكري

يبين الجدول رقم /24/ مقارنة نسبة المصابين بتشمع الكبد ما بين دراستنا ودراسة د. عرنوس .

مصدر الدراسة	عدد مرضى الدراسة	عدد المرضى المصابين بالتشمع	النسبة المئوية
د. عرنوس مشفى حلب الجامعي 1999م/14/	123	11	%8.94
دراستنا 2008م مشفى حلب الجامعي	100	8	%8

نلاحظ من الجدول أن نسبة مرضى التشمع المرافق للداء السكري أكبر بقليل منها في دراستنا لكنها متقاربة نوعا ما.

القسم الثاني

الدراسة المقارنة لمرضى التشمع الكبدي ونسبة ترافق الداء السكري لديهم

1- في دراسة [8] : (MFMER) 1995 – 2005م

Mayo foundation for Medical Education and Research

تم تحري وجود الداء السكري عند عينة من مرضى تشمع الكبد في مراحله النهائية /تشمع غير معاوض/ وكانت النتائج كالآتي :

- من أصل64 مريض تشمع بالتهاب كبد C كان هناك 16 مريضا" لديه داء سكري أي بنسبة 25%.
- من أصل 78 مريض تشمع كبد صفراوي كان هناك مريضا" واحدا" فقط لديه داء سكري أي بنسبة %1.3 .
- من أصل53 مريض تشمع كبد كحولي كان هناك عشرة مرضى لديهم داء سكري أي بنسبة19%.
- من أصل 9 مرضى لديهم تشمع كبد صفراوي مع التهاب كبد C كان هناك مريضا" واحد فقط لديه داء سكري أي بنسبة 1% .

– نلاحظ من الدراسة أن أعلى نسبة لحدوث الداء السكري تترافق مع التشمع المترافق بالتهاب الكبد C وهي 25% .

2– في دراسة مقارنة أخرى : [9] جامعة كامبردج في بريطانيا

Allison ME ,Wreghitt , Palmer CR , Alexander G J.

Journal of hepatology 21(6):1135-9-1994 Dec.

والتي تمت على 100 مريض تشمع كبدي لتحري وجود داء سكري لديهم فتبين أن :

* من أصل 100 مريض تشمع كبدي يوجد 23 مريضا" لديهم داء سكري و(18) مريضا"منهم يعالج بالأنسولين .

أي أن الداء السكري ترافق بنسبة 23% عند مرضى التشمع ، كما أن 34 مريضا" من أصل العينة المدروسة كان لديهم التهاب كبد C + anti HCV ، منهم 17 مريضا" لديه داء سكري أي بنسبة 50% من الفئة .

بينما كان 66 مريض تشمع لديهم أسباب أخرى للمرض كان منهم 6 مرضى لديهم داء سكري أي بنسبة 9% فقط .

وللمقارنة مع دراستنا 2008م في مشفى حلب الجامعي

جدول رقم /25/ يبين النسبة المئوية لترافق الداء السكري عند مرضى التشمع الكبدي حسب الدراسة .

اسم الدراسة	النسبة المئوية للسكري المرافق للتشمع antiHCV+	النسبة المئوية للسكري المرافق للتشمع ايجابي HbsAg	النسبة المئوية للسكري المرافق للتشمع الكحولي	النسبة المئوية للسكري المرافق للتشمع الصفراوي	النسبة المئوية لتشمع للسكري المناعي الذاتي	النسبة المئوية للسكري المرافق لتشمع المجهول السبب
دراسة [8] MFMER 2005-1995	%25	–	%19	%1.3	–	–
دراسة جامعة كامبرج بريطانيا1994	%50	–	–	–	–	%9
دراستنا2008م مشفى حلب الجامعي	%46.66	%23.52	%25	%50	%20	%27.27

- نلاحظ من الدراسات السابقة أن نسبة المصابين بالداء السكري المرافق لتشمع كبدي إيجابي الـ Anti HCV الأعلى في دراسة جامعة كامبردج 50% ثم في دراستنا 46,66% ثم في دراسة MFMER 25%
- كانت نسبة الداء السكري المرافق لتشمع الكبد الكحولي في دراستنا 25% مقارنة مع 19%من المرضى الكحوليين في دراسة MFMER.
- كانت نسبة الداء السكري المرافق لتشمع الكبد الصفراوي 50% في دراستنا مقارنة مع 1.3% في دراسة MFMER،ولكن لان عدد المرضى القليل لا يسمح بحساب النسب المئوية لذلك تم إهمال النسبة .
- كانت نسبة الداء السكري المرافق للتشمع المجهول المسبب في دراستنا 27.27% مقارنة مع 9% في دراسة جامعة كامبردج والمنشورة في Journal of hepatology.1994.
- كانت أعلى نسبة لحدوث الداء السكري المرافق لتشمع الكبد الناجم عن التهاب الكبد C في دراستنا وبلغت 46,66% .

الخلاصة :

يعتبر الداء السكري من الأمراض الواسعة الانتشار و له اختلاطات عديدة، وتعتبر المضاعفات الكبدية للداء السكري شائعة، ونسبة الوفيات الناجمة عن أمراض الكبد في مراحلها الأخيرة وخاصة التشمع تكون عالية . [5]

وبناءً على هذه المعطيات كان لابد من دراسة ارتباط الداء السكري بالتشمع الكبدي وتأثير كل مرض على الآخر .

الطرائق والأجهزة :

تمت الدراسة العملية على فئتين من المرضى في مشفى حلب الجامعي ما بين عامي 2007م و 2008م

- ضمت الفئة الأولى 100 مريض مصاب بالداء السكري أجريت لهم اختبارات وظائف الكبد /AST – ALT – ALP– البليروبين الكلي – الألبومين – PT/ لتشخيص اضطرابات وظائف الكبد عند مرضى السكري، والبحث عن وجود تشمع كبدي مرافق .
- أما الفئة الثانية فقد ضمت 54 مريضا"لديه تشمع كبدي مشخص في مرحلة انكسار المعاوضة، وأجري لهم اختبار تشخيص السكري لتحديد نسبة المصابين بالداء السكري المرافق للتشمع الكبدي.

وكانت المعطيات كالآتي :

أولاً : عدد مرضى السكري 100 مريض

32 أنثى و 68 ذكر 7% DMI و 93% DMI

قسمت العينة إلى فئات عمرية 10 سنوات لكل فئة عمرية وكان عدد الفئات ثمان. وكان فقط 39% من مرضى السكري مضبوطي العلاج، بينما 61% لا يوجد ضبط جيد للعلاج.

وكان معدل اضطراب وظائف الكبد كالآتي :

↑ AST 10%	↑ ALT 11%
↑ ALP 33%	↑ البيلليروبين 12%
↑ PT 9%	↓ ALb 32%
المصابين بتشمع كبد 8%	ضخامة الكبد 36%

ثانياً : عدد مرضى تشمع الكبد 54 مريضا"، تمت معايرة سكر الدم الصباحي وسكر الدم بعد ساعتين من تناول الطعام لجميع المرضى، وتم تقسيم المرضى إلى فئات عمرية 10 سنوات لكل فئة وكان عدد الفئات 6 فئات .

كان عدد الذكور 21 أي 38.89%

كان عدد الإناث 33 أي 61.11%

تركزت أعلى فئة للذكور والإناث في الفئة الرابعة .

كان عدد المصابين بالداء السكري 17 مريضا" أي بنسبة 31.48% موزعين كالآتي :

- من أصل 17 مريض تشمع كبدي بالتهاب الكبد الفيروسي B كان هناك 4مرضى لديهم داء سكري أي بنسبة 23,52%
- من أصل 15 مريض تشمع كبدي بالتهاب الكبد الفيروسي C كان هناك 7 مرضى لديهم داء سكري أي بنسبة 46,66%

- من أصل 5 مرضى تشمع كبدي مناعي ذاتي يوجد مريض واحد لديه داء سكري أي بنسبة 20%.
- من أصل 4 مرضى تشمع كبد كحولي يوجد مريض واحد لديه داء سكري أي بنسبة 25% .
- من أصل 2 مريض تشمع كبد صفراوي يوجد مريض واحد لديه داء سكري أي بنسبة 50% .
- من أصل 11 مريض تشمع كبدي مجهول السبب يوجد 3 مرضى لديهم داء سكري أي بنسبة 27.27% .
- لوحظ من الدراسة أن الداء السكري يرافق مرضى التشمع الكبدي بنسبة31.84%،بينما يصادف التشمع الكبدي عند 8% من المرضى السكريين.
- إن ترافق الداء السكري مع تشمع الكبد يصادف بشكل أكبر عند وجود التهاب الكبد الفيروسي C كسبب لتشمع الكبد.

التوصيات والمقترحات

– بسبب الانتشار الواسع للداء السكري واختلاطاته الخطيرة، وبسبب زيادة حدوث الاختلاطات الكبدية وتشمع الكبد، وازدياد نسبة الوفيات الناجمة عن الاختلاطات الكبدية، لابد من زيادة الاهتمام بهذين المرضين، والاهتمام بتوعية المرضى وتعريفهم باختلاطات كلا المرضين، وارتباط كل منهما بالآخر وتأثره به، وذلك من خلال الندوات والمحاضرات العلمية والتثقيفية حول كلا المرضين واختلاطاتهما .

كذلك لابد لكل مريض سكري من اتباع النصائح التالية :

1- المراقبة المستمرة والصارمة لسكر الدم، والضبط الجيد لمستوى سكر الدم .

2- إجراء اختبارات وظائف الكبد ومراقبتها بشكل دوري .

3- إجراء الاختبارات الخاصة بالفيروسات المسببة لالتهاب الكبد Anti HCV - HBS Ag ،لأنه ثبت أن هناك ارتباط وثيق ما بين الداء السكري والتهاب الكبد

بالفيروس C .

4- التثقيف الطبي للمريض السكري من خلال توضيح الاختلاطات الناجمة عن السكري وشرح طريقة العلاج المثالية .

5 - لابد من تنبيه العاملين في المجال الطبي إلى خطورة الأمـراض المنتقلـة مـن مريض السكري أو التشمع الكبدي أثناء التعامل مع المرضى، لذلك لابـد مـن أخـذ الحيطة والحذر وأخذ اللقاحات المتوافرة وتطبيق طرق الوقاية بشكل جيد.

Summary

Introduction :

Diabetes Mellitus is a widespread disease and it has very serious complications

We studied the relation ship between D. M and liver cirrhosis and the effects of liver cirrhosis on Diabetes .

-Method and materials :

- In this work we studied the disturbances of liver function test and biliary tract functions in diabetic patients and the disturbance of serum glucose in the liver cirrhosis in Aleppo University Hospital during the period 2007 – 2008 .
- Patients of D.M in this study were chosen on the basis of clinical and laboratory diagnosis of D.M fasting glucose level, albumin , APL , AST , ALT , total bilirubin, PT and serum protein electro pharesis .
- On second side patients of liver cirrhosis were chosen on basis of clinical features at end stage of liver cirrhosis as , esophageal varices , jaundice ascites and hepatic failer , and laboratory testes such as serum glucose Hbs Ag and anti HCV (Elisa) .

Results :

The patients have divided into two groups .

- First group includes 100 diabetic patients 32 male and 68 female .

DM type I 7% .

DM type II 93% .

↑ AST 10% - ↑ ALT 11%

↑ ALP 33% - ↑ PT 9%

↓ Albumin 32% - ↑ Bilirubin 12% -liver cirrhosis 8%

- Second group includes 54 patients of liver cirrhosis 21 male and 33 female – they divide as the cause of liver cirrhosis to:

- HBs Ag + 31,48% .
- Anti HCV + 27,78% .
- Alcoholic cirrhosis .7,41% .
- Billiary cirrhosis 3,.71% .
- Autoimmune cirrhosis 9,25% .
- Unknown etiology20,37% .
- By the Laboratory tests of glucose level in blood there were 17 patients have D.M or 31,48% .

Conclusion

There are a causal relationship between liver cirrhosis and D.M , cirrhosis associated with D.M in our study by 31,48% of patients , on other side D.M has hepatic and biliary complications ↑ AST10%, ↑ALT11%, ↑ALP33%, ↑ PT9%, ↓ Alb32%, ↑ Bilirubin12%, Hepatomegaly36% and 8% of diabetic patients have liver cirrhosis.

المراجع المعتمدة:

Reference

1- American Diabetes Association :

Clinical practicere commendations Diabetes care 2004 .

2- Tomas E.Anderoli,Charles C. J. Carpenter, Robert C, Griggs, Joseph Loscalso.

‘‘Cirrhosis of the Liver‘‘. Cecil Essentials of medicine 6th Edition -2003.

3- Charles F . Carey Hans Hlee . Keith F.woeltage.

,, the Washington manual of medical therapeutics,,Lippincott-Raven . 2006

4- N.D.C. FINLAYSN .P.C.HAYES.K.J.SIMPSON-Disease of the liver and Billiary system. Pag707—721.

DAVIDSON,S Principles and practice of medicine 18th edition1999.

5- Daniel W-Foster- Harrison,s.‘‘ principles of internal medicine‘‘.

Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus . Volum 40, Number 1 , January 2006,

6- Jahnnes Bircher – Jean – Pierr Benhamou- Neil mcityre – Mario rizyito and guon rodes . ‘‘Oxford text book of clinical hepatology Pag(10-51-171-223-1716-1717-1718-1749) 2nd Edition 1999‘‘ .

7- Meltzer AA Ever hart JE .

“Association between diabetes and elevated serum alanine amino tramsferase activity among Mexican Americans” . American Journal of epidemiology 146(7):565-571-1997Oct.

8- Mayo Clinic Staff : Nonalcoholic fatty Liver disease . Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) . 1998 – 2005 .

9- Allison ME, Wreghitt , Palmer CR , Alexander GJ.

‘‘Evidence for a link between hepatic C virus infection and Diabetes Mellitus in Cirrhotic population‘‘

.Journal of hepatology 21(6):1135-9-1994Dec.

المراجع :

10–د . ناصر محمود ، د. موسى معن ، د. سطوف مصطفى ، د. مبـيض بـشير ، د. مرجانة عبد المسيح – محاضرات في أمراض جهاز الهضم . جامعة حلب ، 2007م .

11–د. الباش نزار ، د. سعادة جورج – محاضرات في الأمراض الغدية ، جامعة حلـب ، 2007م .

12–د. قاضي ناظم //الفيزيولوجيا المرضية// الطبعة الثالثة 1999م – جامعة حلب .

13–د. الحاج نظام الدين ، د . آغا محمد سامر ، الأمراض الكبدية عند مـريض الـداء السكري ، الجديد في أمراض جهاز الهضم ، مجلة الجمعية السورية لأمراض الجهاز الهضمي ، المجلد الثالث ، العدد الرابع ، تموز 2005م .

14–د. عرنوس مروان ، تأثيرات الداء السكري على الكبد والطرق الصفراوية، رسـالة تخرج دراسات عليا ، كلية الطب ، جامعة حلب ، 1999م.

15–د. خياط محمد هيثم ورفاقه ، المعجم الطبي الموحد ، الطبعة الثالثة ، 1983م .

16–د.منفيخي محمد فريز_مبادئ الاحصاء الطبي_جامعة دمشق 1998م.

Aleppo University
Faculty of Medicine
Department of internal Medicine

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

Thesis for Master Degree in internal Medicine

Submitted by
Dr. Abd Al-Kareem Al-Asaad

Supervised by

Dr. Mahmoud Nasser

Submitted in partial fulfillment of requirement for master degree in **internal Medicine** , at the Faculty of Medicine , Aleppo University.

1430
2009

Aleppo University
Faculty of Medicine
Department of internal Medicine

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

Thesis for Master Degree in internal Medicine

Submitted by
Dr. Abd Al-Kareem Al-Asaad

Supervised by
Dr. Mahmoud Nasser

1430
2009

Aleppo University
Faculty of Medicine
Department of internal Medicine

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

Thesis for Master Degree in internal Medicine

Submitted by
Dr. Abd Al-Kareem Al-Asaad

1430
2009

CERTIFICATION

It is hereby certified that the work described in this thesis is the result of the candidate's own investigation under the supervision of **Dr. Mahmoud Nasser**, Professor at the Department of internal Medicene , Faculty of Medicine , Aleppo University .

And any reference to other researcher's work has been dully acknowledged in the text .

Candidate | Director of Study

DR. Abd Al-Kareem Al-Asaad | **Dr. Mahmoud Nasser**

DECLARATION

It is hereby I declare that this work :

Diabetes Mellitus and Liver cirrhosis

Has not already been accepted for any degree nor it is being submitted at present for any other degree .

Candidate

Dr.Abd Al-Kareem Al-Asaad